

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1932

THÈSE

N° 157

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jacques BALDÉ

Né à Montargis (Loiret), le 14 août 1906
Ancien interne des Hôpitaux de Reims
Lauréat de l'École de Médecine de Reims

CONTRIBUTION

A

L'ÉTUDE DES RAPPORTS
ENTRE LA MALADIE DE HODGKIN
ET LA TUBERCULOSE

Président : M. LÉON BERNARD, Professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1932

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1932

THÈSE

N° —

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jacques BALDÉ

Né à Montargis (Loiret), le 14 août 1906
Ancien interne des Hôpitaux de Reims
Lauréat de l'École de Médecine de Reims

CONTRIBUTION

A

L'ÉTUDE DES RAPPORTS
ENTRE LA MALADIE DE HODGKIN
ET LA TUBERCULOSE

Président : M. LÉON BERNARD, Professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1932

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale	GREGOIRE.
Physiologie	BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	CLERC.
Pathologie chirurgicale	LENORMANT.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MÉNÉTRIÉR.
Pathologie expérimentale et comparée	RATHERY.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET.
Clinique médicale	{ CARNOT.
	{ BEZANÇON.
	{ ACHARD.
	{ Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	TEISSIER.
Clinique chirurgicale	{ DELBET.
	{ CUNÉO.
	{ LEJARS.
	{ GOSSET.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	LEGUEC.
Clinique d'accouchements	{ COUVELAIRE.
	{ BRINDEAU.
	{ JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la tuberculose	Léon BERNARD.
Professeurs sans chaire	{ MAUCLAIRE.
	{ MULON.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ALAJOUANINE. Neurologie et Psychiatrie.
 N. Physiologie.
 AUBERTIN. . Pathologie médicale.
 BÉNARD (H.). Pathologie médicale.
 BROCCQ . . . Pathologie chirurgicale.
 BRULE Pathologie médicale.
 CADENAT . . . Pathologie chirurgicale.
 CATHALA . . . Pathologie médicale.
 CHABROL . . . Pathologie médicale.
 CHEVALLIER. Pathologie médicale.
 DE GAUDART D'ALLAINES. Pathologie chirurgicale.
 DOGNON. . . . Physique.
 DONZELOT . . Pathologie médicale.
 ÉCALLE Obstétrique.
 FEY Urologie.
 GARNIER. . . . Pathologie expérimentale.
 GASTINEL . . . Bactériologie.
 GATELLIER . . Pathologie chirurgicale.
 GIROUD Histologie.
 HARVIER. . . . Pathologie médicale.
 HAZARD Pharmacologie.
 HOVELACQUE Anatomie.
 HUGUENIN. . . Anatomie pathologique.
 HUTINEL. . . . Pathologie médicale.
 JOANNON. . . . Hygiène.

MM.

LABBÉ (Henri) Chimie biologique
 LAROCHE (G.) Pathologie médicale.
 LEMAITRE. . . Oto-rhino-laryngologie.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale
 LÉVY-VALENSI. Neuro-psychiatrie.
 LIAN. Pathologie médicale.
 MILLOT Histologie.
 MONDOR. . . . Pathologie chirurgicale.
 MOREAU. . . . Pathologie médicale.
 MOULONGUET. Pathologie chirurgicale.
 MOURE. Pathologie chirurgicale.
 OBERLING . . . Anatomie pathologique.
 OLIVIER. . . . Anatomie.
 PIÉDELIEVRE Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 QUENU. Pathologie chirurgicale.
 RICHEL. Physiologie.
 SANNIÉ Chimie biologique.
 SÉZARY Dermatologie et Syphiligraphie.
 VALLERY-RADOT
 (Pasteur) . . . Pathologie médicale.
 VAUDESCAL. Obstétrique
 VELTER Ophthalmologie.
 VERNE. Histologie.
 VIGNES. Obstétrique.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

BUSQUET . . . Pharmacologie.
 GUÉNIOT. . . . Obstétrique.
 LEQUEUX . . . Obstétrique.
 LEROUX. . . . Anatomie pathologique.

MM.

NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie
 RETTERER. . . Histologie.
 ZIMMERN. . . . Physique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.

ABRAMI. . . Clinique médicale.
 CHIRAY. . . Clinique médicale.
 DEBRÉ. . . Clinique médicale.
 DUVOIR. . . Clinique médicale.
 FIESSINGER. Clinique médicale.
 LAIGNEL-LAVASTINE. Clinique mé-
 dicale.
 BASSET . . . Clinique chirurgicale
 CHEVASSU. . Clinique chirurgicale

MM.

HEITZ-BOYER. Clinique chirurgicale.
 MATHIEU . . Clinique chirurgicale.
 MOCQUOT. . Clinique chirurgicale.
 PROUST. . . Clinique chirurgicale
 SCHWARTZ . Clinique chirurgicale.
 LE LORIER . Clinique chirurgicale.
 LEVY-SOLAL. Clinique obstétricale.
 METZGER . . Clinique obstétricale.

V. — CHARGÉS DE COURS

MM MAUCLAIRE, professeur sans chaire	{	Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY		Stomatologie
CHAILLEY-BERT.		Education physique.
LEDoux-LEBARD		Radiologie clinique
WEIL-HALLÉ		Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA FEMME

A MON FILS

A MES PARENTS ET A TOUS MES PROCHES

A MES BEAUX-PARENTS

A LA MÉMOIRE DES CHERS DISPARUS

MEIS ET AMICIS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

M. LE PROFESSEUR LÉON BERNARD

Commandeur de la Légion d'Honneur
Professeur de clinique de la Tuberculose
Médecin des Hôpitaux
Membre de l'Académie de médecine

*Nous le remercions de l'honneur
qu'il nous a fait en acceptant de
présider cette thèse.*

A MM. LES DOCTEURS BONNET ET LAMY

*Dont l'aide et les conseils nous
furent très précieux.*

A MM. LES DOCTEURS PELISSIER ET MAYER

*Qui nous ont aidé dans nos re-
cherches cliniques.*

A MES MAÎTRES DES HOPITAUX
ET DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE DE REIMS
DE LA FACULTÉ
DE MÉDECINE DE MONTPELLIER
DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

CONTRIBUTION
A
L'ÉTUDE DES RAPPORTS
ENTRE LA MALADIE DE HODGKIN
ET LA TUBERCULOSE

Introduction et historique.

A l'heure actuelle la maladie de Hodgkin est l'objet d'études de plus en plus nombreuses. Elle pose, surtout quant à son étiologie, bien des problèmes qui retiennent l'attention des chercheurs les plus qualifiés, et qui cependant restent encore non résolus. L'un de ces problèmes, et peut-être le plus souvent étudié, est le suivant : Y a-t-il un rapport de cause à effet entre l'infection tuberculeuse et la maladie d'Hodgkin ?

Nous avons cru pouvoir aborder cette question des rapports de la maladie de Hodgkin et de la tuberculose par un côté bien plus modeste, mais par où, nous a-t-il semblé, nous risquions moins de nous égarer dès les premiers pas. Nous avons simplement voulu rapprocher en une même étude un certain nombre de cas où avait été mis en évidence

quelque coïncidence entre la maladie de Hodgkin et différentes manifestations de l'infection tuberculeuse.

N'envisageant donc la maladie de Hodgkin que sous un angle particulier, nous nous défendons de vouloir en faire un historique général. D'ailleurs les connaissances actuelles sur cette maladie sont dues à un grand nombre de travaux, espacés sur de longues années et de langues différentes, et évaluer la part contributive de chaque auteur exigerait des moyens d'information et une sûreté de jugement qui ne sont pas le fait d'un débutant. Nous nous contenterons donc d'énoncer les quelques réflexions que nous ont suggérées nos lectures sur la façon dont s'est modelée la conception de la maladie de Hodgkin.

Nous insisterons cependant un peu plus longuement sur les recherches ayant trait à l'étiologie tuberculeuse.

Tous les historiques commencent en citant le mémoire, maintenant séculaire, qu'Hodgkin, *Demonstrator of morbid anatomy and curator of the museum at Guy's Hospital*, présenta le 10 janvier 1832 à la Société Médicale et Chirurgicale de Londres.

Et presque tous les historiques portent cette appréciation nuancée de critique : le mémoire de Hodgkin englobe des faits de nature disparate. Nous avons eu la curiosité de nous reporter à la publication originale et sa lecture n'a fait que con-

firmer cette appréciation quant à la diversité des faits apportés, mais elle nous a donné l'impression que cette diversité n'était pas ignorée d'Hodgkin lui-même. En anatomo pathologiste qu'il était, il n'avait pas en vue de décrire une nouvelle entité morbide, mais seulement de relater un certain nombre d'autopsies où il avait trouvé des lésions analogues (hypertrophie) des ganglions et de la rate. Quelques années plus tard, dans un ouvrage d'ensemble d'anatomie pathologique, Hodgkin ne faisait qu'une très courte allusion à son travail précédent dans un très curieux chapitre sur les couleurs des tissus humains.

Ces constatations purement anatomo-pathologiques et macroscopiques furent le point de départ d'un long travail de différenciation, travail qui se poursuivit sur le plan de la clinique, mais qui fut surtout fonction des techniques nouvelles de l'histologie et de l'hématologie.

Le résultat fut que le terme de maladie de Hodgkin créé par Welks en 1856 correspondit à un concept de plus en plus étroit, en même temps que de plus en plus précis ; si bien que de nos jours ce terme sert à désigner une entité nosographique complètement séparée d'autres états primitivement confondus avec elle.

Les étapes préliminaires de ce travail sont pour aiusi dire marquées par les noms de Bennett qui découvrit la leucocythémie (1845), de Wirchow qui appela lymphosarcomes des états caractérisés par

une hypertrophie simultanée de la rate et des ganglions évoluant vers la cachexie et ne s'accompagnant pas d'augmentation du nombre des globules blancs (1863), de Cohnheim qui différencia les leucémies et les pseudo-leucémies. A cette époque également se place la célèbre description de l'adénie de Trousseau.

Le cadre des pseudoleucémies devait à son tour être l'objet de bien des remaniements et avec Naegeli devait se dégager une entité nouvelle : la lymphodénie aleucémique généralisée.

En 1898, Sternberg posait la base anatomo-pathologique de la maladie à laquelle son nom a été justement associé, en montrant d'une part le caractère inflammatoire des lésions, d'autre part en fixant l'image histologique dont les grandes cellules qui portent son nom sont un élément essentiel.

En 1904, Benda s'appuyant d'une part sur la ressemblance histologique des lésions avec le tissu de granulation, d'autre part sur l'évolution de l'affection propose le terme de granulome malin.

En France, cette étude était poursuivie par Besançon et Clerc dans le cadre des lymphadénies atypiques, par Sabrazès dans celui de la tuberculose multi-ganglionnaire, par Ribadeau-Dumas dans celui des pseudo-sarcomes inflammatoires.

En 1912 et 1913, paraissent des études d'ensemble très complètes : le *Précis d'Hématologie* et la

Revue générale de Rieux, les importantes thèses de Lacronique et de Guggenheim.

Et la maladie de Hodgkin devait bientôt sortir du cadre exclusivement limité au système hématopoïétique pour se révéler maladie plus générale, susceptible de localisations diverses et d'une symptomatologie variable suivant ses formes cliniques.

L'étude des formes pleuro-pulmonaires fut amorcée dès 1918 par Favre, et complétée par de très nombreuses observations parmi lesquelles les plus souvent citées sont celles de Ribadeau-Dumas (1921), de Ménétrier et Mme Bertrand-Fontaine (1924), de Léon Bernard, Coste et Lamy (1929). Elle a fait l'objet des thèses de Sarvan (1921), de Tassowatz (1928), de Lejbovitz (1930).

Si actuellement la symptomatologie de la maladie de Hodgkin est bien connue, du moins en ses caractères essentiels, si la plupart des auteurs s'accordent à lui reconnaître un type histologique défini, la question étiologique reste entière.

La maladie de Hodgkin a été considérée parfois comme une néoplasie, mais surtout comme une maladie d'origine infectieuse. Maints auteurs ont cru avoir pu mettre en évidence le germe de cette affection ; c'était tantôt un microorganisme non encore décrit, tel *Corynebacterium Hodgkini* de Bunting et Yates (1913), tantôt un germe déjà connu mais qui aurait manifesté dans ce cas une nouvelle action pathogène : streptocoque (Maffuci, Klein), staphylocoque (Combemale). L'origine syphilitique a été

soutenue par Fabian (1910), par Lowenbach. Mais c'est la thèse de l'origine tuberculeuse qui a fait l'objet des plus nombreux travaux et suscité le plus de controverses ; et si son exactitude reste encore loin d'être prouvée, elle n'a jamais pu être complètement écartée.

On sait que le mémoire de Paltauf et Sternberg était intitulé : *Tuberculose atypique de l'appareil lymphatique évoluant sous le masque d'une pseudo-leucémie*. Ces auteurs appuyaient cette conception sur des analogies d'ordre histologique, sur l'association fréquente avec une atteinte tuberculeuse, sur la présence même de bacilles dans les ganglions et enfin sur le fait que 15 fois sur 18 l'inoculation au cobaye aurait provoqué une tuberculose expérimentale. On sait également que Sternberg revint ultérieurement sur cette première opinion pour en atténuer la rigueur. Néanmoins cette idée d'une étiologie tuberculeuse ne fut jamais abandonnée.

En 1904, Benda admettait la possibilité d'une action à distance de toxines diffusées, ce qui aurait expliqué l'absence habituelle de bacilles dans les coupes.

L'hypothèse d'une tuberculose modifiée fut ensuite émise par Warnecke (1905) d'une paratuberculose par Turk ; celle du rôle du bacille bovin par Löwenstein (1910).

En 1910, Fraenkel et Much décrivent des bacilles granuleux et des granulations qu'ils avaient réussi à mettre en évidence par l'action combinée de l'anti-

formine et du Gram et qu'ils considéraient comme l'agent causal de la maladie. Ils auraient trouvé cet agent microbien 12 fois sur 13 cas.

Ces hypothèses ne furent pas sans susciter de nombreuses critiques et recherches de contrôle. Westphal, Andrews, et principalement Reed, Longcope ne retrouvèrent pas la fréquence considérée comme si suggestive de l'association des lésions lymphogranulomateuses et de la tuberculose. Guggenheim, suivant rigoureusement la technique de Fraenkel et Much ne put jamais retrouver les bacilles granuleux ni les granulations. De nombreux auteurs se prononçaient également contre l'hypothèse d'une tuberculose atténuée. Citons en particulier Colrat (1921) qui s'étonne de ce qu'un bacille tuberculeux « capable de déterminer une affection constamment mortelle, fut biologiquement assez atténué pour ne pas tuberculiser le cobaye ».

En 1918 cependant, Fraenkel et Much avaient publié une nouvelle série d'expériences où avec une technique modifiée ils mettaient de nouveau en évidence la présence de bacilles et de formes granuleuses.

Des travaux de Vasiliu et Irimenoiu (1924) se dégagent la possibilité du rôle d'un virus tuberculeux filtrant. Cette hypothèse du rôle d'un virus tuberculeux filtrant fut reprise très explicitement par Mlle Brun (1929).

Plus récemment encore (1931) fut mis en cause par E. L'Espérance le bacille aviaire « jusque-là

resté dans l'oubli » ainsi que le dit cet auteur.

En résumé, toutes les races et toutes les formes du germe de l'infection tuberculeuse ont tour à tour été incriminées. Jusqu'ici aucune preuve définitive n'a été apportée et nombreux sont ceux qui voient dans la maladie de Hodgkin une affection autonome, probablement de nature inflammatoire, à germe encore inconnu mais spécifique. L'unanimité est faite cependant sur un point : à savoir que les cas de coïncidence entre la maladie de Hodgkin et l'infection tuberculeuse sont suffisamment fréquents pour que le problème de leurs relations reste posé.

Une question demeure également pendante, celle de la nomenclature. Peut-être le terme de maladie de Hodgkin consacre-t-il une erreur historique et que mieux vaudrait, ainsi que l'a proposé M. Achard, réserver à Hodgkin la paternité nosographie du syndrome anatomo-clinique qu'il a réellement décrit, tandis que la maladie qui nous occupe serait désignée par un terme évoquant son type lésionnel. Cependant nous avons pu remarquer tant dans les publications françaises que dans celles de langue anglaise, que c'est ce terme de maladie de Hodgkin qui sert de trait d'union entre les granulome malin, lymphadénome, lymphogranulomatose, adénie éosinophile prurigène, maladie de Paltauf, de Stenberg, de Pel Ebstein, et évite seul la confusion. Aussi l'avons-nous également adopté, ne voulant en cela que suivre l'usage le plus répandu.

Les modalités et la fréquence de la coexistence de la Maladie de Hodgkin et de la Tuberculose.

ARTICLE I

Relevé des observations.

Guggenheim qui avait compulsé 130 observations, déclare dans sa thèse que dans 27,6 % des cas, il existait un foyer tuberculeux quelconque dans l'organisme.

Sur plus de 80 observations, presque toutes postérieures à 1924, qui sont distribuées dans les divers travaux que mentionne notre bibliographie, nous en avons retenu 52 qui ont paru satisfaire aux conditions suivantes : 1^o le diagnostic de maladie de Hodgkin paraît établi sur des bases suffisantes ; 2^o la coexistence possible d'une tuberculose y a été envisagée, ou tout ou moins les conditions de l'examen ont été telles qu'une manifestation clinique de tuberculose n'aurait vraisemblablement pas passé inaperçue.

A ces observations compulsées dans la littérature, nous en avons ajouté six, recueillies à des titres

divers dans le service de M. le professeur Léon Bernard. Soit donc un total de 58 observations.

L'étude faite des rapports entre la maladie de Hodgkin et la tuberculose n'est évidemment pas poussée dans toutes au même point.

Le problème est d'ordre à la fois clinique, anatomo-pathologique et expérimental.

Le nombre des observations ayant porté sur cet ensemble est naturellement assez restreint ; nous avons pu cependant en relever 7 où, après une relation complète de l'histoire de la maladie, les résultats de l'examen nécropsique ont pu être apportés et complétés par l'examen histologique, et où le matériel prélevé soit par biopsie, soit après la mort a été inoculé à des animaux de laboratoire. Ces quelques observations ayant abordé les principaux points du problème nous en donnerons dès maintenant un compte rendu succinct.

La première dont nous ayons eu connaissance et qui nous a servi de guide est celle que MM. Léon Bernard, Coste et Lamy ont publiée le 8 février 1929. L'histoire clinique est celle d'une granulomatose maligne à forme pleurale ; le diagnostic fut établi sur les bases suivantes : caractère intarissable de l'épanchement, splénomégalie, fièvre élevée, influence de la radiothérapie splénique, éosinophilie sanguine et enfin examen histologique d'un ganglion biopsié ; après l'autopsie le diagnostic fut confirmé par de nouveaux examens histologiques. Le diagnostic s'étant posé dès le début avec une pleurésie

sérofibrineuse tuberculeuse, la recherche d'une infection tuberculeuse s'est faite dès lors et a été poursuivie par plusieurs méthodes.

Le malade ne présentait aucune particularité intéressante dans ses antécédents. Il avait été vu à plusieurs reprises dans différents dispensaires sans que l'on ait décelé aucun symptôme de tuberculose, le liquide pleural fut injecté à 2 cobayes qui restèrent indemnes. La recherche du bacille de Koch dans les crachats fut pratiquée à plusieurs reprises, avec homogénéisation, et resta toujours infructueuse. L'autopsie ne mit en évidence aucune lésion tuberculeuse macroscopique. Les coupes histologiques ne montrèrent pas non plus de tuberculose.

Un fragment de rate (organe fortement touché par le processus granulomateux) fut inoculé par voie intra-testiculaire à un lapin ; 6 mois plus tard le testicule était transformé en un bloc caséeux ; il existe des nodules disséminés dans les deux poumons ; sur les frottis nombreux bacilles de Koch. Des fragments de ganglion médiastinal furent également inoculés à un lapin et à un cobaye et tuberculisèrent ces deux animaux ; nombreux bacilles de Koch sur les frottis des lésions.

Dans l'observation de A. Coyon et Mlle Brun, il s'agit d'une maladie de Hodgkin ayant débuté par une adénopathie cervicale avec localisation pleurale ultérieure et épanchement récidivant. Le diagnostic fut confirmé par l'examen histologique d'un ganglion. Rien dans l'évolution clinique ne fit soup-

çonner une atteinte tuberculeuse. (Nous revelons cependant parmi les phénomènes terminaux l'existence d'un signe de Kernig bilatéral que l'on peut rapprocher des signes méningés notés dans l'observation de Fiessinger et Cattan).

L'autopsie montra : 1° des lésions de granulomatose pure dans tous les ganglions, sauf dans un ganglion mésentérique où existait également une petite zone de dégénérescence caséuse typique ; 2° dans la rate, des lésions tuberculeuses folliculaires. Les lésions attribuables à la granulomatose et particulièrement quelques cellules de Sternberg n'apparaissent qu'à un examen attentif ; 3° dans le foie et dans l'ovaire droit des lésions de tuberculose pure ; 4° dans les poumons, il existe également des lésions granulomateuses, mais de plus il existe, côte à côte, un nodule crétacé et une lésion caséuse typique ; 5° des bacilles de Koch ont été trouvés dans toutes les lésions tuberculeuses, mais ne l'ont jamais été en dehors d'elles.

Le liquide pleural retiré par ponction au cours de la vie a été injecté à un cobaye qui est demeuré indemne. Les inoculations expérimentales à partir du matériel d'autopsie ayant donné lieu à des conclusions d'ordre pathogénique seront exposées dans un autre chapitre.

Des résultats analogues ont été obtenus (Faure-Baulieu et Mlle Brun) à partir d'un cas de maladie de Hodgkin avec adénopathies, splénomégalie et épanchement pleural, et où aucune coexistence de

tuberculose ne fut marquée ni pendant l'évolution clinique ni à l'autopsie ni aux examens histologiques.

Le cas rapporté par Bezançon, Duruy, Delarue et Fouquet relève d'une association tardive de maladie de Hodgkin et de tuberculose. La preuve de la tuberculose n'a pas été faite au cours de la dernière période, d'ailleurs d'une cachexie lamentable, de la vie du malade, mais les lésions tuberculeuses observées à l'autopsie correspondent à une granulie de date récente, tandis que les lésions granulomateuses sont manifestement d'un âge plus ancien. La dissémination miliaire a frappé tous les organes, mais l'intrication complète avec les lésions hodgkiniennes ne s'observe qu'au niveau de la rate. L'inoculation de fragments de ganglions et de rate détermina chez les cobayes une tuberculose typique.

L'observation de Nobécourt concerne un cas de maladie de Hodgkin à forme splénomégalyque chez un enfant de 7 ans ; pas de manifestations tuberculeuses pendant la vie, examen de crachat négatif ; à l'autopsie, dans le poumon droit un nodule creusé d'une caverne. Le médiastin est rempli par une masse de ganglions ramollis, d'aspect caséux. Un cobaye est inoculé avec du caséum de ganglion trachéo-bronchique et meurt tuberculisé, présentant des bacilles dans ses propres ganglions.

Dans l'observation de Caussade et Surmont la granulomatose se manifesta successivement dans les ganglions, à la peau, dans la plèvre et dans le pou-

mon gauche. Ni dans les antécédents, ni dans l'évolution clinique, ni à l'autopsie, ni à l'examen histologique, rien ne donna à penser à une atteinte tuberculeuse. L'inoculation à des souris, à un cobaye et à un pigeon de fragments ganglionnaires et cutanés ne donnèrent non plus aucun résultat positif.

Sarvan enfin relate un cas où à l'autopsie le poumon présentait un aspect suspect, sans que l'on puisse affirmer la tuberculose ; à l'examen histologique aucune image de lésion tuberculeuse. Un cobaye fut inoculé avec le produit d'un ganglion et ne présenta aucun signe de tuberculose.

Plus nombreuses sont les observations où l'examen clinique fut simplement suivi de la vérification anatomique sans recherches expérimentales. Nous avons relevé 11 observations dans cette catégorie.

6 observations (Menetrier et Mme Bertrand-Fontaine, Achard et Escalier, Askenary (*in* thèse Kimpel), Crouzon et Bertrand, Harvier, Merklen) sont complètement négatives quant à la coexistence d'une tuberculose. Nous considérerons également comme négative l'obs. VII de la thèse de Prieur où est mentionnée la présence de cellules de Langhans voisinant avec des cellules de Sternberg dans une coupe de ganglion, la cellule de Langhans ne pouvant être tenue pour synonyme de lésion tuberculeuse.

L'observation de Fiessinger et Cattan est celle d'une histoire clinique fort complexe, où le diagnos-

tic balança entre tuberculose ganglionnaire et maladie de Hodgkin. Elle donna finalement à penser qu'il y eut de bonne heure une association de lésions tuberculeuses et de granulomatose. Cette association fut constatée pour la première fois par la biopsie d'un ganglion ; l'épisode terminal fut celui d'une généralisation tuberculeuse avec signes de méningite. L'examen nécropsique montra des lésions tuberculeuses folliculaires dans le foie, la rate et des lésions non folliculaires dans les ganglions. Les lésions granulomateuses existent dans la rate et les ganglions, elles coexistent donc dans ces organes avec des lésions tuberculeuses.

L'observation de Boidin et Hamburger ne révèle pas de manifestations cliniques de tuberculose. L'autopsie montre des lésions de granulomatose typique dans les poumons, sous la plèvre, dans les ganglions et dans la rate, et dans la rate également des follicules tuberculeux avec cellules géantes.

Le malade de Marchal, Moussoir et Tchou était un tousseur de longue date, éthylique avéré et syphilitique méconnu. L'autopsie montra qu'une vieille tuberculose pulmonaire fibreuse avait été récemment remaniée par de la dégénérescence caséuse où foisonnaient les bacilles. La tuberculose caséuse se retrouvait à l'état pur dans le foie et juxtaposée en proportions variables aux lésions granulomateuses dans un ganglion mésentérique, un ganglion trachéo-bronchique et la rate.

L'autopsie a fait la preuve dans le cas de Cod-

velle d'une tuberculose terminale. Les lésions tuberculeuses récentes n'ont d'intrication avec les lésions granulomateuses que dans un ganglion où existe un petit foyer caséeux en plein tissu hodgkinien.

Dans un troisième groupe nous comprendrons 10 observations où l'examen histopathologique fut limité à une biopsie, mais où ce matériel de biopsie servit à une inoculation.

Dans l'observation de P. Merle nous relevons d'abord le fait que la malade a longuement soigné un tuberculeux pulmonaire quelques années avant l'apparition des premières adénopathies. L'inoculation faite à un cobaye avec un ganglion histologiquement atteint de lésions hodgkiniennes et indemne de tuberculose aboutit à la production d'un abcès froid avec bacilles de Koch dans le pus.

Deux cas de lymphogranulomatose sans association clinique avec la tuberculose ont servi de point de départ à Bezançon, Weisseman-Netter, Delarue, pour des recherches expérimentales. Des fragments de ganglions histobactériologiquement indemnes de tuberculose, furent inoculés à des cobayes. Dans l'un de ces cas les cobayes inoculés présentèrent des lésions de tuberculose typiques et habituelles. Dans l'autre cas se manifesta une affection très spéciale, avec suppuration ganglionnaire, et réinoculable en série. Aucun examen bactériologique ne montra dans ces lésions expérimentales de bacilles de Koch ni d'autres germes. Bien que se gardant de conclure ces auteurs ne peuvent s'empêcher de considérer

que certains aspects histologiques de ces lésions « évoquent d'assez troublante manière les lésions admises comme caractéristiques de la maladie de Paltauf-Sternberg ».

Pruvost et Hesse ont examiné microscopiquement et injecté au cobaye le liquide pleural d'un cas de lymphogranulomatose avec épanchement récidivant. Les résultats furent négatifs. Il en fut de même dans deux cas analogues de Morquio. Cet auteur signale en outre la négativité des réactions à la tuberculine et le résultat négatif d'inoculations de tissu ganglionnaire.

L'observation de Tapie (in thèse Gillet) signale également l'absence de lésions tuberculeuses histologiques et le résultat négatif de l'inoculation d'un broyat de ganglion.

Dans les recherches de Lorrain et Rendu concernant la reproduction de lésions « à type de granulome » et la présence d'un microorganisme mobile, le bacille de Koch n'est pas mis en cause.

Sacquépée, Liégeois et Codvelle reproduisirent chez le cobaye des lésions granulomateuses offrant quelque ressemblance avec celles de la maladie de Hodgkin. Ces lésions persistèrent à un deuxième passage. Aucune lésion tuberculeuse, aucun germe visible et en particulier le bacille de Koch, ne purent être décelés dans aucun des organes des cobayes tant de 1^{er} que de 2^e passage.

Faure Baulieu et Mlle Brun ont obtenu le phénomène de Koch d'un façon fortuite, en inoculant des

crachats de tuberculeux pulmonaire à un cobaye qui avait déjà reçu une injection intra péritonéale de liquide pleural provenant d'un sujet atteint de maladie de Hodgkin. Ce même phénomène de Koch fut ultérieurement reproduit, bien que d'une façon moins typique, sur des animaux inoculés avec des produits de granulomatoses indemnes de toute association clinique et histopathologique avec la tuberculose.

Une dernière catégorie d'observations nous reste à envisager : celles où l'étude resta limitée au terrain de la clinique et aux examens de laboratoire sans but expérimental. Nous croyons pouvoir faire état de 30 observations satisfaisant aux conditions indiquées plus haut.

Presque toutes sont négatives quant à l'association avec la tuberculose. Nous croyons que dans beaucoup d'entre elles, eu égard au soin avec lequel elles ont été établies, cette donnée négative correspond à la réalité clinique. Deux remarques cependant s'imposent. 1^o L'hypothèse d'une tuberculose qu'elle fut ganglionnaire, pleurale ou pulmonaire, a été envisagée davantage du point de vue diagnostic différentiel que du point de vue association. 2^o Beaucoup d'observations ne concernent qu'une partie de l'évolution clinique, la possibilité d'une tuberculose tardive ne se trouve donc pas éliminée.

Dans cette catégorie se placent également les quelques observations encore inédites qui sont rassemblées à la fin de notre thèse.

Parmi les antécédents nous n'avons retenu que le fait de contact durable signalé dans l'observation I de Mousseau : la femme du sujet observé était morte 2 ans auparavant de tuberculose pulmonaire. Nous signalerons également le cas rapporté par Stewart et Doan où le sujet, atteint de maladie de Hodgkin atypique, était basse-courier et aurait fréquemment autopsié des volailles tuberculeuses.

Nous n'avons trouvé qu'un seul cas, celui de l'observation V de Prieur, où une tuberculose pulmonaire avérée, avec expectoration bacillifère ait précédé les premières manifestations (adénopathies) de la maladie de Hodgkin.

Nos observations I, II, III, IV concernent enfin des cas où une tuberculose pulmonaire se surajoute à la maladie de Hodgkin parvenue à un stade avancé certes, mais non terminal. Dans les observations II et III la tuberculose passe au premier plan, paraissant commander l'évolution ; au contraire dans les observations I et IV la tuberculose fait sa preuve surtout par les examens de crachats, les phénomènes dominants restant du type hodgekinien. Nous soulignons la persévérance qu'il a fallu, notamment dans l'observation I, pour faire la preuve de la présence de bacilles dans l'expectoration.

En dehors de la tuberculose pulmonaire nous signalerons simplement le cas de maladie de Hodgkin à forme pseudo-addisonnienne de Laporte et l'hypothèse émise, sans que d'ailleurs cet auteur

s'y arrête, d'une lésion tuberculeuse associée des surrénales.

ARTICLE II

Aperçu d'ensemble.

Sur ces 58 observations qui viennent d'être classées suivant leur richesse en éléments relatifs au sujet de notre étude, 19 mentionnent d'une façon quelconque une coïncidence entre l'infection tuberculeuse et la maladie de Hodgkin. Soit une proportion de $1/3$.

Nous estimons que l'on ne peut attacher une grande signification à ce chiffre global et lui ferons même subir les critiques suivantes :

1° Il englobe des faits de nature très diverse, les uns plaidant en faveur de la parenté de la maladie de Hodgkin et de la tuberculose, les autres tendant plutôt à écarter cette hypothèse.

2° Il est sans doute trop élevé car :

a) En raison même du sujet choisi notre bibliographie, que nous reconnaissons incomplète, s'est orientée plus électivement vers les cas positifs ;

b) La maladie de Hodgkin n'est plus considérée comme une maladie rare dont on publie tous les cas, mais le problème de son étiologie tuberculeuse restant toujours posé, beaucoup de cas où cette hypothèse pouvait être discutée ont été, suivant la formule, « versés aux débats ».

3° Il est cependant assez curieux de constater que la proportion des cas positifs est d'autant plus élevée que les investigations anatomo-cliniques et expérimentales ont été plus poussées. Elle est également plus élevée pour l'ensemble des observations postérieures à 1928 que pour celles antérieures à cette date.

Cliniquement la présence de l'infection tuberculeuse s'est manifestée :

par un contact durable dans 3 cas dont 1 de tuberculose aviaire ;

par une tuberculose pulmonaire antérieure, dans 1 cas ;

par une tuberculose pulmonaire apparaissant au cours de la maladie de Hodgkin dans 4 cas ;

par la présence simultanée dans une biopsie ganglionnaire de lésions tuberculeuses et granulomateuses, dans 1 cas ;

par une tuberculose généralisée terminale, dans 4 cas.

Anatomiquement, et une fois mises à part les données qui ne firent que confirmer ce que la clinique avait déjà permis d'entrevoir, les lésions tuberculeuses *révélées* furent :

des lésions de tuberculose pulmonaire fibreuses anciennes et remaniées par un processus récent de caséification dans 3 cas. Dans 2 d'entre eux ce foyer latent avait été le point de départ d'une tuberculose récente d'autres organes. Dans le 3^e, l'ino-

culation d'un ganglion trachéobronchique tuberculisait le cobaye ;

des lésions de tuberculose caséeuse récente dans le foie, dans la rate et les ganglions. Ces lésions relevaient soit des cas précédents à point de départ pulmonaire, soit des cas indemnes de tuberculose pulmonaire, et alors la rate et des ganglions seuls furent atteints ;

les lésions tuberculeuses de la rate et des ganglions ont dans tous les cas coexisté avec des lésions granulomateuses avec lesquelles elles furent souvent étroitement intriquées.

Expérimentalement, des fragments de rate, de ganglions, du liquide pleural furent inoculés à divers animaux de laboratoire.

Les deux inoculations de rate donnèrent des résultats positifs ; dans l'un des cas il y avait des lésions tuberculeuses dans de nombreux organes, y compris la rate, dans l'autre au contraire il n'y avait aucun foyer tuberculeux visible.

15 cas distincts servirent à des inoculations de fragments ganglionnaires histologiquement hodgkiniens et indemnes de tuberculose.

5 fois les animaux de laboratoire furent tuberculisés.

5 fois les résultats furent tels que les expérimentateurs estimèrent, avec de plus ou moins grandes réserves, avoir reproduit des lésions analogues à celles de la maladie de Hodgkin.

5 fois enfin les résultats furent purement négatifs.

Des 5 cas positifs, 2 ont trait à des cas où existait un foyer tuberculeux prouvé, 2 autres à des cas cliniquement exempts de tuberculose, 1 seul (le même que pour l'inoculation de rate) correspondait à un cas sans lésions tuberculeuses à l'autopsie, il s'agissait d'un ganglion médiastinal.

5 inoculations de liquide pleural furent négatives ; une 6^e fut l'occasion de la production d'un phénomène de Koch.

Nous n'avons pas relevé avec une fréquence suffisante dans les observations précitées les résultats de la réaction à la tuberculine pour en faire état. Cependant de l'avis de plusieurs auteurs [Morquio, Weisse mann-Netter, Huguenin et Foulon (III^e réunion Soc. Anat.)] la cuti-réaction est habituellement négative. Ce fait peut être interprété comme indiquant une baisse de l'allergie.

Au sujet de l'hypothèse de l'Étiologie tuberculeuse.

Le point le plus important, et en somme définitif des rapports entre la maladie de Hodgkin et la tuberculose étant de savoir si l'infection tuberculeuse est ou non à la base de l'étiologie de la maladie de Hodgkin, nous n'avons pas cru pouvoir paraître ignorer quelques recherches récentes ayant trait à ce sujet. Nous nous limiterons cependant à un exposé très succinct auquel nous tenons à faire, en quelque sorte, une place à part dans notre modeste étude. N'étant pas en mesure de confirmer ou d'infirmer des recherches nous ne voulons pas avoir la prétention d'en critiquer les conclusions.

Mlle Brun a réalisé une série d'expériences aboutissant à la reproduction chez l'animal de lésions ayant les caractères histologiques de la maladie de Hodgkin. Elle a notamment réalisé la transmission en second passage de ces lésions uniquement par l'intermédiaire d'une transfusion sanguine. Un cobaye avait été inoculé avec un fragment de ganglion médiastinal granulomateux. A son autopsie lui-même présentait des lésions granulomateuses. Avant la mort de ce cobaye, du sang avait été

recueilli par ponction cardiaque et inoculé par voie intraveineuse à un second cobaye qui, à son tour, présenta des lésions de même type.

Ceci, rapproché d'autres expériences et observations, amène l'auteur à considérer : 1° que la maladie de Hodgkin est transmissible de l'homme au cobaye ; 2° que c'est un argument sinon une preuve en faveur du rôle d'un virus transmissible par voie sanguine ; 3° ce virus ne serait-il pas le virus tuberculeux filtrant ?

L'étude de E. S. L'Espérance, s'appuie sur plusieurs ordres d'expériences :

1° Les cobayes sont naturellement peu sensibles à l'infection tuberculeuse aviaire, ils le deviennent davantage lorsqu'ils ont reçu une injection préalable de bacilles humains tués ;

2° L'infection aviaire chez le cobaye a une longue durée d'incubation (6 à 12 mois avant la généralisation) d'où la nécessité de ne pas considérer trop hâtivement des expériences comme négatives ;

3° Des poulets furent tuberculisés par l'injection intraveineuse d'une émulsion de ganglions hodgkiniens ;

4° L'ensemencement sur milieu à l'œuf de produits retirés d'une rate (cas d'une forme clinique dite maladie de Pel Ebstein) aurait abouti à la production d'une colonie de bacilles tuberculeux du type aviaire ;

5° Des lésions histologiques de Sternberg-Reed furent constatées dans l'organisme d'animaux ino-

culés par passages successifs à partir de matériel hodgekinien. Des bacilles tuberculeux aviaires furent retrouvés au terme de ces passages ;

6° Une tuberculine aviaire a été préparée et une certaine relation paraît pouvoir être établie entre les cuti et intradermo-réactions qu'elle donne et les cas cliniques de maladie de Hodgkin.

E. S. L'Espérance conclut donc au rôle étiologique de l'infection aviaire dans certaines formes cliniques de maladie de Hodgkin.

Stewart et Doan admettent également l'hypothèse de l'étiologie tuberculeuse de la maladie de Hodgkin, et particulièrement celle du rôle du bacille tuberculeux aviaire. Ils appuyent leur opinion sur des travaux d'ordre biologique que nous ne saurions correctement résumer. Ils font principalement état de réactions biologiques obtenues à l'aide d'une fraction dite lipoïdique-phosphatide des toxines tuberculeuses d'origine humaine, aviaire ou bovine.

A l'encontre de ces conclusions positives rapportons les résultats négatifs de Twort et notamment le fait que des tissus de 40 cas de maladie de Hodgkin furent inoculés à 150 cobayes sans qu'aucun animal ne fut tuberculisé.

Observations

OBSERVATION I

(Due à l'obligeance de M. le D^r Pelissier).

B. Armand, 32 ans, chauffeur. Se présente le 7 juillet 1927 au Dispensaire Léon Bourgeois.

Antécédents. — Un seul point à retenir : atteinte par les gaz de combat en 1916; depuis ces dix ans, bronchites hivernales fréquentes. Il a 3 enfants bien portants, et ne présente aucun signe pouvant plaider en faveur d'une syphilis méconnue.

La maladie débute en août 1926, se manifestant par de la toux et une expectoration notable; les quintes de toux surtout nocturnes s'accompagnent de crises de dyspnée qui ont été étiquetées « crises d'asthme ».

En janvier 1927 augmentation de la toux et de l'expectoration, court épisode fébrile, pas d'hémoptysie.

En juillet, à sa venue au dispensaire, B. est un peu amaigri, et surtout très asthénisé; comme précédemment tousse beaucoup surtout la nuit, ressent des douleurs thoraciques bilatérales, présente enfin de la dyspnée d'effort. A l'auscultation : râles ronflants et sibillants disséminés dans toute l'étendue des champs pulmonaires; la respiration revêt le type emphysémateux.

Examen radiologique. — A droite, hile extrêmement chargé avec des ombres ramassées en un foyer dense et arrondi; des tractus en partent et traversent tout le champ pulmonaire. A gauche même aspect du hile, encore plus marqué. Des deux côtés on devine des coupes de bronches de volume anormal au milieu de

ces images hilaires augmentées. Le parenchyme et notamment les sommets sont normaux.

Un examen de crachats est négatif.

Le 27 juillet B. entre à la Clinique de la tuberculose à l'Hôpital Laënnec et devait y rester jusqu'au 12 septembre.

Cinq examens de crachats sont faits pendant cette période; l'un d'eux seulement est positif après homogénéisation; une inoculation de crachats est faite au cobaye, le résultat est négatif (animal sacrifié après douze semaines).

Un second cliché montre à nouveau des images hilaires assombries et arborescentes et des pourtours bronchiques exagérés.

Le malade sort avec le diagnostic de dilatation des bronches avec emphysème.

Le 15 octobre, il est revu au dispensaire et l'on constate alors une adénopathie sus-claviculaire bilatérale, marquée surtout à droite. Mais ce n'est que six mois plus tard (26 avril 1928) qu'il se présente de nouveau à l'examen. L'adénopathie cervicale droite est devenue considérable, l'amaigrissement est plus prononcé. Il existe des poussées fébriles irrégulières; il n'y a pas de lésions cutanées, pas de prurit, pas de splénomégalie.

Un examen de sang pratiqué le 4 mai donne le résultat suivant : Hémoglob. 95 %; G. R. 4.680.000; G. B. 6.000; pourcentage : poly. neutroph. 74, eosinoph. 4, lympho 18, moyens mono. 3, grand mono 1.

Un ganglion cervical est enlevé et soumis à l'examen histologique. Il présente une image très nette de lésions de lymphogranulomatose encore récente.

Le diagnostic de maladie de Hodgkin est donc posé. On institue un traitement radiothérapique; après neuf semaines disparition presque complète de l'adénopathie, amélioration de l'état général et disparition de la fièvre. Mais au cours même de cette radiothérapie apparaissent de nouvelles adénopathies axillaires et cervicales gauches.

Ces nouvelles adénopathies sont à leur tour irradiées, subissait des régressions, mais ne disparaissent pas, si bien qu'à l'examen du 4 septembre on notait des adénopathies à la fois axillaires et cervicales des deux côtés, avec une nette prédominance de la masse axillaire droite qui a le volume du poing.

En même temps l'état général faiblissait, la température oscillait entre 38° et 39° et le 3 octobre 1928 B. entraît de nouveau à l'Hôpital Laënnec.

A cette époque également se place l'apparition de douleurs abdominales atroces, vraisemblablement dues à l'atteinte des ganglions rétropéritonéaux.

Deux clichés en date du 15 septembre et du 11 octobre montrent la persistance de l'aspect radiologique du début, bien que maintenant les signes cliniques pulmonaires soient très minimes.

Dans le cours de novembre l'état du malade s'aggrave dans l'ensemble; la toux quinteuse qui avait marqué le début de l'histoire clinique refait son apparition. On doit également enregistrer l'échec de la radiothérapie qui pour la première fois n'apporte plus d'amélioration.

Au début de décembre on note encore l'apparition de nouvelles adénopathies le long du st.-cl.-mast. droit, et surtout on constate une matité splénique s'étendant sur une longueur de 15 cm., la rate étant même perceptible à la palpation.

En janvier 1929 les adénopathies, formées de ganglions ayant résisté à la radiothérapie ou d'apparition récente, forment des masses importantes dans les régions axillaires et cervicale. La rate est percutable sur une hauteur de 18 cm., on accroche son pôle inférieur à environ 4 travers de doigt sous le rebord costal. Le ventre est météorisé, tympanique; les douleurs abdominales ont diminué sous l'influence d'un dernier traitement radiothérapique. Par contre le prurit est apparu. La toux surtout nocturne empêche le sommeil; à l'auscultation les deux champs pulmonaires sont remplis de

râles sibillants. La température persiste dans son type oscillant, s'élevant graduellement dans l'ensemble.

Et avec le mois de février le malade entre dans la phase terminale. On note des œdèmes blancs et mous aux membres inférieurs et au scrotum, des hémorroïdes turgescents. La dyspnée est extrême et s'accompagne de tirage sus-sternal avec cornage respiratoire. La mort survient le 17 février au milieu de ce syndrome dyspnéique. Opposition mise à l'autopsie.

De nombreux examens de laboratoire ont été faits au cours des mois d'août 1928 à janvier 1929. Il nous a semblé préférable de les réunir en une vue d'ensemble. Dix examens de sang font suite à celui du 4 mai reproduit plus haut. La ligne générale de leurs résultats est la suivante : le nombre des G. R. va en diminuant progressivement, tombant de 4.500.000 à 1.600.000 — le nombre des G. B. subit quelques variations probablement en rapport avec la radiothérapie, il se maintient en général aux environs de 9.000; le chiffre le plus élevé est de 15.300, le plus bas de 4.000, — le pourcentage des polynucléaires neutrophiles s'accroît d'une façon régulière de 75 % à 85 % au détriment des lymphocytes, avec constance un eosinophile s'inscrit au pourcentage.

Un examen histologique d'un ganglion est pratiqué le 20 décembre, il confirme celui du 15 mai, montrant seulement des lésions hodgkiniennes plus avancées avec sclérose intense et plus nombreuses cellules de Sternberg.

Un Wassermann-Hecht du 5 décembre est négatif. Une réaction de Vernes à la résorcine est positive (degré photométrique 48).

Plusieurs examens de crachats sont négatifs, mais sept cobayes sont inoculés avec des crachats. Deux cobayes sont inoculés le 17 novembre, ils meurent l'un le 7 décembre (coccidiose hépatique), l'autre le 11 janvier : aucune lésion tuberculeuse. Trois cobayes sont inoculés le 5 décembre, ils sont sacrifiés le 22 février; ils ne présentent aucune lésion viscérale, mais deux d'entre

eux ont un minuscule ganglion dont le frottis montre des bacilles de Koch. Les deux derniers, inoculés le 13 février (4 jours avant la mort du malade) et sacrifiés le 22 avril, présentent une tuberculose généralisée.

Les examens histologiques de cette observation ont été pratiqués par le D^r R. Leroux, tous les autres examens de laboratoire sont dus au D^r H. Bonnet.

En résumé, il s'agit d'un cas de maladie de Hodgkin à début médiastinal. Les bacilles de Koch trouvés très précocement à un seul examen de crachat correspondent vraisemblablement à l'évacuation d'un foyer tuberculeux minime. A la phase terminale l'expectoration se charge de nouveau de bacilles, se montrant progressivement de plus en plus pathogène pour le cobaye.

OBSERVATION II

(recueillie grâce à l'obligeance du D^r Mayer.)

M... Blanche, 40 ans, femme de chambre. Cette malade a été suivie depuis 1926 au dispensaire Léon Bourgeois et à la Clinique de la tuberculose à l'Hôpital Laënnec. Son histoire clinique présente de nombreux détails relatifs aux vicissitudes de son état général, aux périodes pendant lesquelles elle put continuer à travailler, et à ses séjours à l'hôpital. Nous avons cru pouvoir élaguer ces détails malgré leur exactitude et nous en tenir aux points essentiels suivants :

En juin 1926 existait dans le creux axillaire gauche un ganglion d'apparition récente mais progressivement croissant; dans les mois qui suivirent, apparition d'adénopathies susclaviculaires gauches. Dès ce moment traitement radiothérapique.

En octobre 1926 biopsie de ganglions axillaires. Image de maladie de Hodgkin avec cellules de Sternberg.

Au début de 1927 gêne continue de la respiration s'accroissant à l'effort. La reprise de la radiothérapie avec

irradiation du médiastin soulage presque complètement la malade.

Existence régulière jusqu'au début de 1929; à cette époque fatigue générale extrêmement marquée, douleurs dans l'hémithorax gauche, apparition du prurit localisé surtout à la région dorsale.

De juin 1929 à mai 1931 le phénomène le plus pénible pour la malade est la douleur thoracique gauche, douleur non continue mais apparaissant au moindre effort, gênant la respiration, et qui parfois la nuit empêche le sommeil.

Examen radiologique du 12 mai 1930. — A droite en plein parenchyme une tache lenticulaire dense, au hile plusieurs taches en grain de plomb. A gauche l'ensemble du C. P. est diminué de transparence de façon assez homogène, sauf dans la région supérieure et moyenne, où on trouve encore quelques taches et marbrures.

En août 1931 apparaît un épisode pulmonaire avec toux, expectoration abondante. T. à 39° le soir, et apparition de douleurs thoraciques droites. Dans le creux axillaire droit se révèle un ganglion gros comme une noix. L'épisode pulmonaire se calme au bout d'une vingtaine de jours et l'état général reste stationnaire jusqu'en novembre 1931. En décembre les douleurs réapparaissent plus vives dans l'hémithorax droit et la fatigue est extrême.

Le 10 décembre la malade est hospitalisée : les symptômes essentiels sont : le prurit très marqué, la douleur thoracique droite, une toux coqueluchoïde et une expectoration mucopurulente; les crachats contiennent des bacilles de Koch d'une façon constante.

Le 22 décembre, les signes stéthacoustiques sont les suivants : à gauche, matité en avant venant se confondre avec la matité cardiaque, respiration faible et soufflante, frottements, fosse sus-épineuse respiration faible avec frottements; à droite, sous la clavicule, respiration rude

et forte avec craquements inspiratoires exagérés par la toux. Dans les fosses sus et sous-épineuses inspiration rude et forte avec quelques sibillants.

Un cliché du même mois montre à gauche une opacification totale du champ pulmonaire, à droite taches et marbrures.

Un cobaye a été inoculé le 16 décembre avec des crachats; sacrifié le 16 janvier il présentait une tuberculose généralisée.

Un examen de sang (D^r Bonnet) du 11 janvier 1932 montre en particulier une polynucléose à 88 %.

Actuellement (15 février 1932) la malade est très amaigrie, presque sans forces, avec des ongles hippocratiques. Les adénopathies se réduisent à la présence d'une chaîne cervicale gauche de petits ganglions séparés et un peu douloureux à la pression, et à celle d'un ganglion axillaire droit gros comme une noix et non douloureux. Le prurit persiste de façon très pénible, atteignant toujours avec éléction la région dorsale.

Chaque secousse de toux éveille une vive douleur dans l'hémithorax droit (les douleurs thoraciques gauches n'étant plus que très minimes). Les signes pulmonaires sont les suivants : à gauche matité complète en avant et en arrière, nombreux frottements surtout dans la fosse sous-épineuse; à droite submatité dans la fosse sus-épineuse, retentissement de la toux à ce niveau; des râles à grosses bulles sont perceptibles dans les fosses sus et sous-épineuses et surtout en avant, immédiatement en dessous de la clavicule. Les crachats mucopurulents, nummulaires sont des crachats tuberculeux absolument classiques.

En résumé, à la cinquième année d'une maladie de Hodgkin dont l'évolution avait été retardée par la radiothérapie, apparition d'une tuberculose pulmonaire probablement ulcérocaséuse et qui, vraisemblablement, sera la cause immédiate de la terminaison fatale. La tache lenticulaire de l'examen radiologique de mai 1930 peut

être interprétée comme représentant la lésion originelle de ce processus.

OBSERVATION III

(Reconstituée et résumée d'après un dossier du fichier du Dispensaire Léon Bourgeois. Malade suivie par le Dr Pélissier.)

D... Yvonne, 23 ans.

Juin 1929 : Maladie de Hodgkin caractérisée par les éléments suivants :

Adénopathies qui sont apparues dans l'ordre suivant : creux sus-claviculaire droit, région cervicale droite, creux sus-claviculaire gauche, région cervicale gauche, aisselles, aines.

Courbe de température irrégulière, atteignant parfois 39°.

Examen de sang. — G. R. 4.420.000; G. B. 10.000; pourcentage : poly. neutr. 78, éosinoph. 3, lympho 9, moyens mono 6, grands mono 3, myélocyte neutroph. 1.

Examen histologique d'un ganglion inguinal. — Image de maladie de Hodgkin avec perte du groupement folliculaire, légère sclérose et présence de cellules de Sternberg.

En même temps la malade présente quelques signes pulmonaires, toux et expectoration; râles bulleux sous la clavicule droite; gros souffle et quelques râles bulleux dans la fosse sus-épineuse.

Trois examens de crachats en juin-juillet 1929 sont négatifs.

Réaction de Vernes à la résorcine très fortement positive (98).

En mai 1930 la malade revient consulter parce qu'elle tousse d'une façon continue depuis février et qu'elle vient de faire une hémoptysie. A partir de ce moment

toutes les recherches de bacilles dans les crachats sont positives.

A l'auscultation : craquements après la toux sous la clavicule droite. A l'examen radiologique : riches lacis de marbrures avec semis de taches réparties en éventail autour des hiles droit et gauche; spéléomorphie juxta-hilaire gauche de 4 cm. de diamètre apparent. Petites taches sur les extrêmes sommets.

En juin plusieurs examens de crachats montrent encore des bacilles de Koch.

La trace de la maladie est perdue le 5 juillet 1930, date à laquelle elle sort de l'hôpital avec un état général vraisemblablement très mauvais puisque son poids n'est plus que de 38 kgr. 500.

OBSERVATION IV

En mars 1931 nous avons, sur le conseil du Dr Lamy, examiné T. Roger, 30 ans, alors en traitement à l'Hôpital Laënnec. Nous n'avons pu, pour des raisons indépendantes de notre volonté, reprendre l'étude de son dossier complet, et devons nous limiter à la relation des faits suivants :

Le début de la maladie date du commencement de 1929 : asthénie, amaigrissement et toux; plusieurs examens de crachats négatifs. En avril le prurit très violent (surtout aux pieds) suggère l'hypothèse d'une maladie de Hodgkin. L'examen du sang, l'apparition d'adénopathies cervicales et la biopsie d'un ganglion confirment ce diagnostic. Ce sont les signes respiratoires qui ont ouvert la marche, ce sont eux qui restent prédominants dans l'état clinique. Les séries de séances de radiothérapie amènent de grandes améliorations et l'existence du malade se maintient à peu près normale pendant l'année 1930 avec une seule rechute importante en août.

En janvier 1931 apparition de douleurs abdominales qui doivent être rattachées à l'évolution de masses abdominales qui seront perçues à la palpation au mois de mars. A cette époque également existent les signes cliniques et radiologiques d'une tumeur médiastinale, et des bacilles de Koch ont été trouvés à plusieurs reprises dans les crachats.

Les douleurs abdominales furent momentanément réduites par les séances de radiothérapie de mars et de juin, mais elles récidivent.

Le malade meurt le 27 septembre 1931, huit jours après l'apparition d'une paraplégie. Opposition à l'autopsie.

OBSERVATIONS V ET VI

Ces observations relevées dans le fichier du dispensaire Léon Bourgeois concernent des cas peu longuement suivis de maladie de Hodgkin à forme médiastinale. La recherche des bacilles de Koch dans les crachats a été négative à plusieurs reprises.

Conclusions

I. — La tuberculose est fréquemment associée à la maladie de Hodgkin, mais ne lui semble pas liée par un rapport constant.

II.—Les manifestations de l'infection tuberculeuse suivent la maladie de Hodgkin bien plus souvent qu'elles ne la précèdent.

III. — La tuberculose cependant n'est pas exclusivement une complication de la phase terminale. Elle peut se révéler assez longtemps avant cette période, mais ses signes cliniques se distinguent mal de ceux qui appartiennent à la localisation intrathoracique de la granulomatose. Elle demande donc à être soigneusement recherchée, notamment par des examens et des inoculations de crachats en série.

IV. — La tuberculose atteint avec une réelle fréquence les ganglions et surtout la rate ; ses lésions sont alors plus ou moins étroitement intriquées avec celles de la maladie de Hodgkin. Cette intrication n'est pas constante en tous les organes et des lésions tuberculeuses isolées peuvent s'observer en particulier dans le foie.

V. — Nous interprétons les résultats de tuberculisation des animaux de laboratoire par l'inoculation de tissus histologiquement et bactériologiquement exempts de tuberculose, comme relevant simplement une méthode de recherche plus apte à déceler une infection paucibacillaire. Tout comme une inoculation de pus ou d'urine au cobaye peut faire la preuve d'une tuberculose que le microscope n'avait pu déceler.

VI. — Les ganglions profonds (médiastinaux et mésentériques) et la rate sont bien plus fréquemment atteints par la tuberculose que les ganglions superficiels, ce qui nous semble indiquer que l'infection trouve son point de départ dans un viscère ou dans un groupe ganglionnaire viscéral.

VII. — L'ensemble de ces faits nous semble justifiables de l'interprétation suivante :

S'il existe dans l'organisme, et cela est banal, un foyer tuberculeux latent, ce foyer est susceptible de se réveiller sous l'influence de l'action anergisante de la maladie de Hodgkin. Les troubles fonctionnels importants des localisations intra-thoraciques peuvent également avoir une action favorisante à l'égard des déterminations pulmonaires. La tuberculose ainsi déclenchée sera susceptible de revêtir, ainsi qu'elle le ferait en dehors de la maladie de Hodgkin, une forme plus ou moins aiguë ou plus ou moins torpide. Dans certains cas elle prendra le premier plan et abrégera l'évolution, en d'autres cas au contraire elle

restera cliniquement silencieuse et même ignorée.

VIII. — Nous n'avons pas voulu aborder le fond de la question de l'étiologie de la maladie de Hodgkin, nous indiquerons cependant que l'ensemble des faits que nous avons étudiés peut trouver son explication en dehors de l'hypothèse de la nature tuberculeuse de cette maladie.

Vu : le Président de la thèse,

LÉON BERNARD.

Vu : le Doyen,

BALTHAZARD,

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

S. CHARLÉTY.

Bibliographie

La bibliographie considérable de la maladie d'Hodgkin a été maintes fois reprise; on la retrouvera en consultant particulièrement les publications suivantes :

Lacronique. — Maladie de Hodgkin. Thèse Lyon, 1912-1913.

Guggenheim. — De la lymphogranulomatose. Thèse Paris, 1912-1913.

Colrat. — L'adénie éosinophilique prurigène. Th. Lyon, 1920-1921.

Prieur. — La maladie de Sternberg. Th. Paris, 1924.

Mousseau. — La maladie de Hodgkin-Sternberg. Th. Paris, 1926.

Foucaud (P.). — Les lymphad. alacémiques (Gaz. des Hôp., 6 sept. 1930).

et enfin le récent ouvrage de

Chevallier (Paul) et Bernard (J.). — La maladie de Hodgkin. Masson et C^{ie}, éditeurs, 1932.

Nous nous limiterons donc strictement à la liste des publications que nous avons *plus spécialement* analysées.

Achard. — Granulomatose maligne (Clin. médic. de l'Hôp. Beaujon, 3^e série, 1928, p. 194).

Achard et Esculier. — Granulome malin à début pleurétique (Soc. méd. des Hôp., 17 janvier 1930).

Ah Sue. — L'étiologie de la mal. d'Hodgkin. Th. Paris, 1930.

- Aubertin et Destouches.* — Un cas de lymphogranulomatose avec intégrité de la rate (Soc. Méd. des Hôp., 25 nov. 1928).
- Bernard (Léon), Coste et Lamy.* — Granulomatose à forme pleurale et tuberculose ganglio-splénique (Soc. méd. des Hôp., 8 févr. 1929).
- Bezançon, Weissmann-Netter, Oumànsky et Delarue.* — Contrib. à l'étude expériment. de la lymphogr. (Soc. Méd. Hôp., 13 juin 1930).
- Bezançon, Duruy, Delarue et Fouquet.* — Etude anatomo-clinique d'un cas de lymphogr. Intrication des lésions granul. et des lésions tuberc. (Soc. Méd. des Hôp., 13 juin 1930).
- Boidin et Hamburger.* — Granulomat. à début pleural, à forme pseudo-tuberculeuse (Soc. Méd. des Hôp., 18 mai 1928).
- Brun (C.).* — Reprod. expériment. des lésions de la maladie de Hodgkin (Archives des maladies du cœur, octobre 1929, p. 666).
- Caussade et Surmont.* — Granulomat. maligne à manifestations ganglionnaire, cutanée et pleuro-pulmon. (Soc. Méd. des Hôp., 11 mai 1928).
- Caussade.* — Lymphogranulomatose maligne et tuberculose (Soc. Méd. Hôp., 11 juillet 1930).
- Clément et Cayla.* — Un cas de mal. d'Hodgkin (Soc. Méd. Hôp., 8 mai 1928).
- Codvelle.* — Mal. de Hodgkin et tubercul. miliaire associée (Soc. Méd. Hôp., 4 juillet 1930).
- Coyon (A.) et Brun (Mlle).* — Reprod. expérim. des lésions de la mal. de Hodgkin (Soc. Méd. Hôp., 18 janvier 1929).
- Crouzon, Bertrand et Lemaire.* — Un cas de mal. de Hodgkin avec dégénéresc. amyloïde du foie (Soc. Méd. Hôp., 27 mai 1927).
- Davidovitch.* — Contr. à l'étude de la granulomatose maligne. Th. Montpellier, 1929.

- Denniel.* — Contrib. à l'étude de la lymphogranulomatose. Th. Paris, 1924.
- Durand (H.).* — Les localisations thoraciques de la mal. de Hodgkin (Arch. medico-chirurg. de l'app. respiratoire, t. III, n° 1, février 1928).
- Faure-Beaulieu et Brun (Mlle).* — Nouvelles recherches expér. sur la lymphogr. maligne (Soc. Méd. Hôp., 11 juillet 1930).
- Fiessinger et Cattan.* — A propos de l'association de granulomatose maligne et de tuberculose (Soc. Méd. Hôp., 11 et 18 mai 1928).
- Fortin.* — Les manifestations pleurales de la lymphogr. Th. Paris, 1928.
- Gillet.* — La lymphogr. maligne et son traitement par la radiothérapie. Th. Paris, 1924.
- Harvier.* — Fièvre pseudo-ondulente et lymphadénie (Paris Médical, 1919, n° 33).
- Hodgkin.* — On some morbid appearances of the absorbent glands and spleen (Medic. Chir. transactions, vol. XVII, p. 68, Londres, 1832).
- Lectures on the morbid anatomy of the serous and mucous membranes (Lecture XI et append.)
- Kimpel.* — Localisations osseuses au cours de la granulomatose maligne. Th. Paris, 1927.
- Laporte.* — Maladie de Hodgkin à forme pseudo-Addison. Th. Paris, 1923.
- Lejbowitz.* — Les formes pleurales de début de la lymphogranulomat. Thèse Paris, 1930.
- L'Espérance.* — Etudes sur la maladie de Hodgkin (Annals of Surgery, janvier 1931, vol. XCIII, n° 1).
- Marchal, Moussoir et Tchou.* — Un cas de granulomatose maligne chez un malade atteint de tuberculose (Soc. Méd. Hôp., 10 février 1928).
- Menétrier et Bertrand-Fontaine (Mme).* — Sur un cas de granulomatose maligne à début pleural (Soc. Méd. Hôp., 18 janvier 1924).

- Merklen, Wolf et Arnouljewitch.* — Forme pleurale de la lymphogranulomatose (Strasbourg médical, 20 janv. 1925).
- Merle (P.).* — Maladie de Hodgkin et tuberculose (Soc. Méd. Hôp., 21 mai 1929).
- Morquio.* — Lymphogran. maligne avec épanchement pleural séro-fibrineux (Archiv. Argentinos de Pediatra, décembre 1930).
- Nobécourt.* — Les formes splénomégaliqes de la lymphogr. maligne (La tribune médicale, février 1930).
- Pruvost et Hesse.* — Lymphogranulomat. avec pleurésie séro-fibrineuse récidivante (Soc. Méd. Hôp., 20 janvier 1928).
- Ribadeau-Dumas.* — Sur un cas de maladie de Hodgkin à forme médiastinale (Soc. Méd. Hôp., 13 mai 1921).
- Sacquepée, Liégeois et Codvelle.* — Contrib. à l'étude expérim. de la lymphogr. maligne (Soc. Méd. Hôp., 4 juillet 1930).
- Sarvan.* — Les lésions pleuropulmonaires de la maladie de Hodgkin. Th. Lyon, 1921.
- Société anatomique* (III^e réunion plénière de la). — Compte rendu par J. Delarue (Presse méd., 9 janvier 1932).
- Stewart et Doan.* — Analyse de la question des lymphadénies avec considérations spéciales sur la maladie de Hodgkin et la tuberculose (Annals of Surgery, janvier 1931, vol. XCIII, n°1).
- Tassovatz.* — Les formes pleuro-pulmonaires de la lymphogranulom. maligne. Th. Strasbourg, 1928.
- Twort.* — The etiology of Hodgkin's (J. Path. and Bact., juillet 1930).

1705. — Impr. de la Faculté de Méd., Jouve et Cie, 15, rue Racine, Paris. — 3-32
